

# 姜黄素固体分散体对 2 型糖尿病大鼠氧化应激的影响

张卫国<sup>1</sup>, 韩刚<sup>1\*</sup>, 王彬<sup>2</sup>, 阎林奇<sup>1</sup>, 翟冠钰<sup>1</sup>, 范颖<sup>1</sup>(1.华北煤炭医学院药理学系, 河北 唐山 063000; 2.贵州大学生命科学院, 贵阳 550025)

**摘要:** 目的 研究姜黄素固体分散体对 2 型糖尿病大鼠氧化应激的影响。方法 以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为载体制备姜黄素固体分散体。大鼠腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ)建立 2 型糖尿病模型, 随机分成糖尿病模型(MD)组、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)组、姜黄素(CU)组、姜黄素固体分散体低剂量(LSD)组、姜黄素固体分散体高剂量(HSD)组。大鼠给药 6 周后, 测定血清及肾脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力, 丙二醛(MDA)的含量。结果 与正常对照组比较, MD 组大鼠超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活力显著降低, 氧化应激增强; 与 MD 组比较, 姜黄素固体分散体组 SOD、GSH-Px 活力显著提高, MDA 含量显著降低。结论 姜黄素固体分散体可显著提高糖尿病大鼠的抗氧化能力, 抑制氧化应激。

---

作者简介: 张卫国, 男, 副教授    \*通信作者: 韩刚, 男, 教授    Tel: (0315)3726303    E-mail:tsyxhg@163.com

关键词: 糖尿病; 氧化应激; 姜黄素; 固体分散体; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)01-0013-04

## Effect of Curcumin Solid Dispersion on Oxidative Stress in Diabetic Rats

ZHANG Weiguo<sup>1</sup>, HAN Gang<sup>1\*</sup>, WANG Bin<sup>2</sup>, YAN Linqi<sup>1</sup>, ZHAI Guanyu<sup>1</sup>, FAN Ying<sup>1</sup>(1.Pharmaceutical Department of North China Coal Medical University, Tangshan 063000, China; 2.College of Life Science, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the effects of curcumin solid dispersion on the oxidative stress in diabetic rats. **METHODS** The curcumin solid dispersion was prepared with excipient of polyvinylpyrrolidone. Diabetic rats that were induced by intraperitoneal injection of streptozotacin were randomly divided into five groups: diabetes mellitus (MD) group, polyvinylpyrrolidone (PVP) group, curcumin (CU) group, low dosage of curcumin solid dispersion (LSD) group, high dosage of curcumin solid dispersion (HSD) group. Six weeks after initiating treatment, the superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) were examined. **RESULTS** The diabetic rats compared with control group, the index of kidney increased significantly, the antioxidant capability of kidney decreased significantly; the rats that fed with curcumin solid dispersion compared with diabetic rats, the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase increased significantly, the content of malondialdehyde decreased significantly. **CONCLUSION** The curcumin solid dispersion can increase the antioxidant capability of diabetic rats and decrease the oxidative stress.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus; oxidative stress; curcumin; solid dispersion; superoxide dismutase; glutathione peroxidase

随着人们生活方式的改变,我国糖尿病发病率呈上升趋势。2型糖尿病是由于体内胰岛素绝对或相对不足而引起的糖、脂肪、蛋白质等代谢紊乱为主导的内分泌疾病。研究表明糖尿病的慢性并发症的形成与氧化应激增高、自由基的过多聚集密切相关<sup>[1]</sup>。抗氧化治疗可以拮抗氧化应激,从而阻止或延缓糖尿病及其并发症的发生和发展。

姜黄素(curcumin)是中药姜黄中的有效成分,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、降血脂等多种药理活性<sup>[2]</sup>。姜黄素是自由基的清除剂,具有良好的抗氧化活性<sup>[3]</sup>。姜黄素几乎不溶于水,体内不易吸收,限制了姜黄素在临床上的应用。将姜黄素制成固体分散体,可以增加姜黄素的溶解度,提高其生物利用度<sup>[4]</sup>。本试验以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备姜黄素固体分散体,以链脲佐菌素诱导大鼠2型糖尿病模型,研究姜黄素固体分散体对糖尿病大鼠氧化应激的影响。

### 1 材料与方法

#### 1.1 动物

清洁级SD大鼠,♂,体重200~250g,华北煤炭医学院动物中心提供,实验动物合格证号:SCK2006-0003。动物分笼饲养于恒温,相对湿度为60%的洁净环境中,自由饮水摄食。

#### 1.2 药品与仪器

链脲佐菌素(Sigma公司);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶

(glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);分析纯姜黄素(上海三爱思试剂公司);聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)(北京化学试剂公司);One Touch型血糖仪(美国强生公司);TU-1810可见-紫外分光光度计(北京普析通用公司);KDC-16H高速离心机(科大创新公司);RE-52A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);KQ-100超声波清洗器(昆山市超声仪器公司)。

#### 1.3 实验方法

**1.3.1 姜黄素固体分散体的制备** 将姜黄素与聚乙烯吡咯烷酮按质量比1:4的比例溶于无水乙醇,超声振荡5min,转入旋转蒸发器中除去溶剂乙醇,即得桔红色姜黄素固体分散体<sup>[5]</sup>。

**1.3.2 糖尿病动物模型的建立及动物分组** 大鼠适应性喂养1周,随机取出8只作为正常对照(CON)组,其余大鼠喂以高脂饲料(华北煤炭医学院动物中心提供)1个月,按30mg·kg<sup>-1</sup>剂量大鼠腹腔注射链脲佐菌素,注射72h后尾静脉采血测血糖,以血糖浓度>16.7mol·L<sup>-1</sup>作为糖尿病模型标准<sup>[6]</sup>共成膜41只。将41只糖尿病大鼠随机分成5组:糖尿病模型(MD)组、聚乙烯吡咯烷酮对照(PVP)组、姜黄素(CU)组、姜黄素固体分散体低剂量(LSD)组、姜黄素固体分散体高剂量(HSD)组。PVP组(给药量相当于固体分散体中聚

乙烯吡咯烷酮的质量)、CU 组、LSD 组、HSD 组分别给予姜黄素、姜黄素固体分散体, 每天灌胃给药 1 次, 持续给药 6 周, CON 组、MD 组给予生理盐水。

#### 1.4 检测指标

实验终期, 大鼠腹腔注射戊比妥钠麻醉, 下腔静脉采血, 制备血清。取大鼠肾脏, 称重, 计算肾重/体重比值(肾重/体重=双侧肾重量之和/体重×100)。肾脏用冷的生理盐水制成 10%组织匀浆, 用于检测肾组织中 SOD、GSH-Px 的活力, MDA 的含量。各项检测按照试剂盒说明书操作步骤进行。

统计学处理: 采用 SPSS 12.0 统计软件, 对实验数据进行单因素方差分析, 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 姜黄素固体分散体对糖尿病大鼠体重、肾重/体重比值和血糖的影响

与 CON 组比较, MD 组大鼠血糖显著升高( $P < 0.01$ ), 体重显著下降( $P < 0.01$ ), 肾重/体重比值显著增加( $P < 0.01$ ); 与 MD 组比较, PVP 组、CU 组、HSD 组、LSD 组对糖尿病大鼠血糖、肾重/体重比值无明显的影。结果见表 1。

表 2 对大鼠血清中 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Effect of curcumin solid dispersion on the level of SOD, GSH-Px and MDA in serum of type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	SOD/kU·L <sup>-1</sup>	GSH-Px/kU·L <sup>-1</sup>	MDA/μmol·L <sup>-1</sup>
CON	8	0	277.15±21.83	181.01±10.22	5.98±1.02
MD	9	0	175.50±22.16 <sup>1)</sup>	134.68± 9.88 <sup>1)</sup>	16.14±3.68 <sup>1)</sup>
MD+PVP	8	320	190.81±24.32	130.15± 9.26	17.10±2.88
MD+CU	8	50	210.18±21.65 <sup>2)</sup>	142.78± 9.07 <sup>2)</sup>	10.82±2.42 <sup>2)</sup>
MD+LSD	8	50	230.92±30.21 <sup>2)</sup>	151.55±11.44 <sup>2)</sup>	8.81±3.50 <sup>2)4)</sup>
MD+HSD	8	100	251.36±31.05 <sup>3)4)</sup>	167.71±11.87 <sup>3)4)</sup>	6.52±2.48 <sup>3)4)</sup>

注: 与 CON 组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与 MD 组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$ ; 与 CU 组比较, <sup>4)</sup> $P < 0.05$

Note: Compared with CON group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with MD group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$ ; compared with CU group, <sup>4)</sup> $P < 0.05$

### 2.3 姜黄素固体分散体对大鼠肾组织中 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响

与 CON 组比较, MD 组大鼠肾组织中 MDA 含量明显升高( $P < 0.05$ ); SOD、GSH-Px 活性明显降低( $P < 0.05$ ); 与 MD 组比较, HSD 组肾脏 MDA

表 3 对大鼠肾组织中 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Effect of curcumin solid dispersion on the level of SOD, GSH-Px and MDA in kidney of type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	SOD/kU·L <sup>-1</sup>	GSH-Px/kU·L <sup>-1</sup>	MDA/μmol·L <sup>-1</sup>
CON	8	0	168.23±10.33	16.25±0.80	2.18±0.80
MD	9	0	89.75± 8.52 <sup>1)</sup>	6.88±1.42 <sup>1)</sup>	5.82±0.71 <sup>1)</sup>
MD+PVP	8	320	85.62± 7.34	8.12±2.00	5.68±0.60
MD+CU	8	50	111.08± 9.73	9.33±2.05	4.46±0.89 <sup>3)</sup>
MD+LSD	8	50	121.66±10.05	11.07±2.80 <sup>3)4)</sup>	4.08±0.79 <sup>3)4)</sup>
MD+HSD	8	100	138.85±10.86 <sup>3)4)</sup>	13.52±2.98 <sup>3)4)</sup>	3.64±0.62 <sup>2)4)</sup>

注: 与 CON 组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与 MD 组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ , <sup>3)</sup> $P < 0.05$ ; 与 CU 组比较, <sup>4)</sup> $P < 0.05$

Note: Compared with CON group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with MD group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ , <sup>3)</sup> $P < 0.05$ ; compared with CU group, <sup>4)</sup> $P < 0.05$

表 1 姜黄素固体分散体对大鼠体重、肾重/体重比值和血糖的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Effect of curcumin solid dispersion on blood sugar in serum of type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	体重/g	血糖浓度/mmol·L <sup>-1</sup>	肾重/体重
CON	8	0	451±23	6.7±1.4	0.31±0.06
MD	9	0	282±18 <sup>1)</sup>	20.2±2.8 <sup>1)</sup>	0.52±0.05 <sup>1)</sup>
MD+PVP	8	320	285±17	19.8±1.8	0.54±0.09
MD+CU	8	50	285±25	19.6±2.8	0.51±0.06
MD+LSD	8	50	276±28	18.9±2.2	0.48±0.08
MD+HSD	8	100	302±12	18.8±1.6	0.49±0.04

注: 与 CON 组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$

Note: Compared with CON group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$

### 2.2 姜黄素固体分散体对大鼠血清中 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响

与 CON 组比较, MD 组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活力显著降低( $P < 0.01$ ), MDA 含量显著升高( $P < 0.01$ ); 与 MD 组比较, CU 组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活力明显升高( $P < 0.05$ ), MDA 含量明显降低( $P < 0.05$ ); 与 CU 组比较, HSD 组血清 SOD、GSH-Px 活力显著升高( $P < 0.01$ ), MDA 含量显著降低( $P < 0.01$ )。PVP 组与 MD 组比较各项指标均无显著性差异, 说明 PVP 没有药理活性。结果见表 2。

含量明显降低( $P < 0.01$ ), SOD、GSH-Px 活性明显升高( $P < 0.05$ ); 与 CU 组比较, HSD 组的 MDA 含量明显降低( $P < 0.05$ ), SOD、GSH-Px 活性明显升高( $P < 0.05$ )。结果见表 3。

(下转第 34 页)

### 3 讨论

研究表明,糖尿病状态下,肾脏内存在着明显的氧化应激,高血糖、糖基化终末产物通过酶和非酶途径使自由基产生增多,体内抗氧化酶活性降低。产生的过多自由基直接造成肾小球微血管通透性增强和基底膜增厚等病理改变,损伤肾组织,刺激肾小球硬化加速,促进糖尿病病情的发展<sup>[7]</sup>。

姜黄素具有较强的抗氧化能力,是良好的自由基清除剂<sup>[8]</sup>。以聚乙烯吡咯烷酮为载体将姜黄素制备成固体分散体,提高了姜黄素的溶解度和生物利用度<sup>[5]</sup>,姜黄素在大鼠体内的药理活性明显增强,固体分散体基质聚乙烯吡咯烷酮没有药理活性。实验结果表明糖尿病大鼠体内存在着氧化应激。与 CON 组比较,糖尿病大鼠肾脏和血中 SOD、GSH-Px 的活力显著降低,MDA 含量升高,表明糖尿病状态下肾脏内自由基生成和消除平衡被破坏,产生氧化应激。与 MD 组比较,姜黄素固体分散体组肾脏和血中 SOD、GSH-Px 的活力显著增加,MDA 含量降低,姜黄素固体分散体有显著抑制糖尿病大鼠氧化应激作用,在防治糖尿病肾脏病变过程中具有良好的应用前景。

### REFERENCES

- [1] AARITIM A C, SANDERS R A, WATKINS J B. Diabetes oxidative stress and antioxidants: a review [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17(1): 24-35.
- [2] WANG H H, CHENG Y. Pharmaceutical research progress on curcumin [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*(上海中医药大学学报), 2007, 21(6): 73-76.
- [3] SHAMA O P. Antioxidant activity of curcumin and related compounds [J]. *Biochem Pharmacol*, 1976, 25(15): 1181-1182.
- [4] ZHANG H P, XIANG D X, LUO J Y, et al. Research progress in practical pharmacy of solid dispersion technique [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2007, 42(11): 807-811.
- [5] HAN G, WANG C S, ZHANG Y, et al. Study on improvement of curcumin dissolution with solid dispersion [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007, 32(7):637-638.
- [6] SHENG X P, LI J, YAN Z D. Relationship between the E-selected and oxidative stress in patients with obese type 2 diabetes mellitus [J].*Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2006, 22(10): 2040-2043.
- [7] ZHAO T F, DENG C H, ZHAO J P. Effects of sodium ferulate on the nonenzymatic glycation and oxidation in kidneys of diabetic rats [J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2004, 20(9): 1697-1701.
- [8] MASUD T, HIDAKA K, SHINOHARA A, et al. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction from curcumin [J]. *J Agric Feed Chem*, 1999, 47(1): 71-77.

收稿日期: 2009-06-05